

тел с последующей их стабилизацией, вероятно, приводит к формированию носительства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Черкасский Б. Механизмы эволюции эпидемического процесса // Вестник РАМН. 2000. № 11. С. 21-25.
2. Сергиев В., Малышев Н., Дрынов И. Человек и паразиты: пример сочетанной эволюции // Там же. С. 15-18.
3. Reptile-associated salmonellosis – selected states, 1996-1998 / CDC // Morbid. Mortal. Wkly Rep. 1999. V. 48, N44. P. 1009-1012.
4. Бухарин О., Каган Ю., Бурмистрова А. Сальмонеллы и сальмонеллезы. Екатеринбург: УрОРАН, 2000. 258 с.
5. Табаева А., Котова А. Сальмонеллы редких групп. Алматы, 2001. 193 с.
6. Сайдудлин Т. Основы серологии. Алматы: Ғылым, 1992. 272 с.
7. Табаева А. Характер симбиотического взаимодействия сальмонелл редких групп с кишечной микрофлорой // Мат-лы международ. конф. «Медицина и образование в 21-м веке», посвящ. 70-летию КазНМУ (24-25 мая 2001). Алматы, 2001. С. 65-67.

#### Резюме

Сирек кездесетін сальмонеллалармен шақырылған сальмонеллезбен ауырған 17 балада және олармен ошақта қарым-қатынаста болған 13 адамдарда ағымында (госпитализация кезеңінде және 1 жыл бойы жүргізілген катамнезінде) аутоштаммен агглютинация реакциясы көмегімен иммунологиялық зерттеулер жүргізілді. Бақылаудың барлық кезеңдерінде зерттеуден өткендердің барлығында О - және Н-агглютининдердің синтезіне байланысты иммундық реакцияның пайда болуы бай-

қалды, соның ішінде Н- агглютининдердің титрі өте жоғары. Сальмонеллезбен ауырған балаларда сальмонеллаларда е, n, z 15 антигеннің болуы Н - агглютининнің қарқынды түзілуіне және бақылаудың барлық кезеңінде жоғары деңгейде сақталуына, ішек дисбактериозының анықталуына байланысты екендігі анықталды. Қарым - қатынаста болған адамдарда иммунологиялық зерттеу нәтижесінің оң болуы инфекциялық процестің бар екендігін бактериологиялық зерттеудің нәтижесі теріс болуына қарамай сальмонеллез диагнозын қоюға және жұқпалы аурудың ретроспективті диагностикасында тасымалдаушылық, субклиникалық және латенттік түрін, сырқаттардың және қарым-қатынаста болғандардың жұқтыру кезектілігін анықтауға мүмкіндік береді.

#### Summary

Immunologic studies in 17 children with salmonellosis of rare groups and in 13 contacting with them people in the focus in dynamics (during hospitalization and catamnesis in the course of a year) were held with the held of agglutination reaction with autostrain. All patient population showed a formation of immune reaction during the total period of monitoring owing to synthesis of O- and H- agglutinin, and the titer of last ones was significantly higher. There was also a connection between the presence in salmonellas of antigen e,n,z,15, intensive production of N-agglutinins to it, their stabilization on the high level and the presence of intestine dysbacteriosis in children who had salmonellosis during the whole period of monitoring. The positive results of immunologic study in contact people indicate the presence of infectious process, allow to diagnose salmonellosis even at negative bacteriological study and help to differentiate carriers, subclinical and latent forms in retrospective diagnosis of infectious disease, to determine the order of contamination in patients and contacts.

УДК 547.94

М. А. ГАЗАЛИЕВА, М. Ж. ЖУРИНОВ, М. К. ИБРАЕВ

## ЭФЕДРИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Рассмотрена биологическая активность эфедриновых алкалоидов и их производных, выявлен их огромный фармакологический потенциал. Для целенаправленного поиска лекарственных форм показана необходимость использования методов компьютерного биоскрининга.

Нахождение химических соединений, обладающих биологической активностью, полезной для человека, является одной из актуальных проблем современной фармакологии и органической химии. Решение этой задачи позволит решать такие глобальные проблемы современного общества, как профилактика и лечение трудноизлечимых или неизле-

чимых в настоящее время хронических болезней, повышение устойчивости по отношению к острым инфекционным и особенно вирусным заболеваниям и их лечение, исправление наследственных дефектов, расширение физиологических и интеллектуальных возможностей человека, регулирование рождаемости.

В то же время обнаружение вредных для человеческого организма биологических активностей у испытуемых соединений также имеет немаловажное значение. В организм человека попадает большое количество химических соединений, используемых в пищевой промышленности, в сельском хозяйстве, а также неконтролируемо распространяющихся в биосфере из-за несовершенства производственной деятельности человека. Особую опасность представляют так называемые «скрытые» виды биологической активности: мутагенная, канцерогенная, эмбриотоксическая, тератогенная, в том числе и у используемых в настоящее время в качестве лекарственных средств.

На настоящий момент получен огромный арсенал различных биологических соединений с самой разнообразной химической структурой, в связи с чем стало возможным, с достаточной точностью вероятности, предсказывать все более широкий спектр видов биологической активности по химической структуре вещества для биологических объектов.

Проведение предварительных расчетов помогает при планировании научно-исследовательской работы и химического эксперимента, что значительно экономит рабочее время и повышает производительность труда.

Бурное развитие компьютерных технологий и новых методов расчетов вывело предсказание биологической активности на более высокий научный уровень, что подтверждает целесообразность проведения такого рода расчетов. На данный период известно множество различных программ и методов для предсказания биологической активности. Основными критериями в использовании той или иной программы являются наличие достаточно большой базы по известным соединениям, для того чтобы выявить фармакофорные группы и их взаимное расположение.

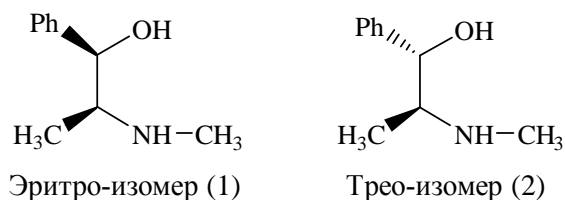
В нашей работе делается попытка выявить закономерность «структура – биологическая активность» в сопоставлении с известными фармакологическими данными, а также использовать скрининг по прогнозированию биологической активности веществ с применением компьютерного моделирования, использующего большой банк данных по субстанциям лекарственных средств по программе PASS, точность расчетов которой составляет около 85% [1-3].

Среди многочисленных классов природных физиологически активных соединений растительного происхождения особое место занимают эфедрино-

вые алкалоиды, которые представляют собой уникальные вещества, обладающие специфическим фармакологическим действием, являясь структурными аналогами  $\beta$ -фенилалкиламинов. Все это и обуславливает интенсивные поиски физиологически активных веществ на основе эфедриновых алкалоидов.

*l*-Эфедрин и изомерный с ним *d*-псевдоэфедрин содержатся в различных видах эфедры (*Ephedra* sp. Gnataceae), распространенной в умеренных и субтропических зонах всего земного шара. Алкалоид *l*-эфедрин (1) впервые был выделен в 1887 г. из китайского вида *Ephedra sinica* (Stapf). Псевдоэфедрин найден в 1893 г. Мерком в европейской эфедре – *Ephedra Helvetica* [4, 5]. Обычно эти алкалоиды находятся вместе, но их соотношение варьирует в широких пределах в зависимости от вида, времени сбора и климатических условий.

В молекуле 1-фенил-2-метиламинопропанола-1 содержится 2 асимметрических атома углерода, в связи с чем возможно существование нескольких оптически активных изомеров. Наибольшее значение из них имеют эфедрин (эритро-изомер) и псевдоэфедрин (трео-изомер), существующие соответственно в виде двух оптически активных форм:



Отметим, что растения, содержащие эфедрин, (например, *Ephedra vulgaris* (морской хвощ)) используются в медицине с глубокой древности как средство против кашля и высокой температуры [4, 5].

В медицине в качестве лекарственного средства применяется гидрохлорид *l*-эфедрина (1), который является стимулятором  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов и по активности значительно превышает *d*-псевдоэфедрин (2) [6]. По химическому строению эфедрин отличается от адреналина тем, что не содержит гидроксильной группы в ароматическом цикле; вместо аминокетонной цепи эфедрин содержит аминокетонную цепь. По периферическому симпатомиметическому действию эфедрин близок к адреналину. Вызывает сужение сосудов, повышение артериального давления, расширение бронхов, зрачков, торможение перистальтики кишечника, повышение содержания глюкозы в крови. Сравнительно с адренали-

ном эфедрин оказывает менее резкое, но значительно более продолжительное действие. В связи с большей стойкостью эфедрин эффективен при введении внутрь и удобен для применения при курсовом лечении (например, при аллергических заболеваниях). В отличие от адреналина эфедрин оказывает специфическое стимулирующее влияние на ЦНС. В этом отношении он близок к фенамину, однако последний действует значительно сильнее. Применяют эфедрин для сужения сосудов и уменьшения воспалительных явлений при ринитах, как средство для повышения артериального давления, при оперативных вмешательствах (особенно при спинномозговой анестезии), при травмах, кровопотерях, инфекционных заболеваниях, гипотонической болезни. Используется также (чаще в комбинации с другими средствами) при бронхиальной астме, а иногда при сенной лихорадке, крапивнице, сывороточной болезни и других аллергических заболеваниях. Применяют также при миастении, нарколепсии, отравлениях снотворными и наркотиками, при энурезе. Местно применяют раствор эфедрина как сосудосуживающее средство и для расширения зрачка (с диагностической целью в офтальмологической практике).

Эфедрин является составной частью ряда готовых комбинированных лекарственных препаратов («Теофедрин», аэрозоль «Эфатин», «Солутан», «Бронхолитин»).

За последнее время благодаря интенсивным исследованиям отечественных и зарубежных ученых накоплен значительный материал по методам синтеза, физико-химическим свойствам и биологической активности новых производных эфедриновых алкалоидов.

Обширные сведения по химии и фармакологии эфедрина и псевдоэфедрина подробно рассмотрены в монографиях А.П.Орехова [4], Т.А.Генри [7]. Академиком М. И. Горяевым [8] с сотрудниками одним из первых начато изучение химии эфедриновых алкалоидов в Казахстане. И в дальнейшем получило развитие в исследованиях Д. В. Соколова [9], К.Д. Пралиева [10, 11] и А.М. Газалиева [12-14].

В течение ряда лет в Институте органического синтеза и углехимии РК (г. Караганда) под руководством академика А.М. Газалиева осуществляется систематический поиск новых высокоэффективных биологически активных веществ на основе эфедриновых алкалоидов. В настоящее время синтезировано более 200 производных эфедриновых алкалоидов, среди которых найдены вещества, обладающие

высокой противоопухолевой, инотропной, антиферментной, противотуберкулезной, фунгицидной и другими видами биоактивности. Синтезированное в «ИОСУ РК» на основе побочного продукта фармпроизводства алкалоида *d*-псевдоэфедрина вещество под условным названием «Пэфазид», по активности не уступает известному противотуберкулезному препарату «Изониазид».

Экспериментальные исследования биологической активности являются дорогостоящими и продолжительными, поэтому отбор наиболее перспективных веществ для тестирования имеет особое значение. Одним из способов такого отбора является компьютерное прогнозирование спектров биологической активности веществ по их структурной формуле, основанное на широко используемом предположении, что активность (свойство) вещества определяется его структурой.

Несмотря на то, что эфедриновые алкалоиды в настоящее время изучены сравнительно хорошо, результаты исследований показывают их неиссякаемый потенциал – их производные каждый раз обнаруживают самые разнообразные виды биологической активности. Это неудивительно, так как в процессе исследования нового фармакологического действия вещества характеристики спектра его биологической активности выявляются не сразу: некоторые эффекты обнаруживаются уже при первом тестировании «в пробирке», другие – при изучении его действия на экспериментальных животных, третьи – при проведении клинических испытаний и последующем использовании препарата в медицинской практике [15, 16]. Нередко новое действие выявляется у вещества, применяемого в медицине в течение многих лет. Такое открытие может стать основой для использования препарата по новому назначению. Например, *вальпроат* был первоначально предложен в качестве анксиолитика в 1961 г. и как противозепилептическое средство в 1989 г.; *левамизол* – как антигельминтное средство в 1968 г. и как иммуностимулятор в 1980 г.; аспирин был предложен в качестве анальгетика в 1899 г., а его антиагрегантное действие было открыто лишь в 1971 г. и лишь в 2005 г. стала известна его противоопухолевая активность и т.д.

Если бы можно было предсказать вероятность проявления веществом конкретных видов биологической активности заранее, то его дорогостоящее исследование в эксперименте и клинике проводилось бы более прицельно и позволило бы выявить

многие полезные и побочные эффекты на ранних стадиях изучения препарата.

При наличии достаточно богатой коллекции разнообразных химических соединений страны СНГ обладают крайне ограниченными возможностями для их экспериментального тестирования, что требует тщательнейшего отбора потенциально перспективных веществ уже на ранних стадиях исследования. Такой отбор может быть осуществлен на основе компьютерного прогноза биологической активности химических соединений по программе PASS, разработанной В.В. Поройковым и Д.А. Филимоновым [17].

Система PASS [18, 19] позволяет получить прогноз спектра биологической активности 1000 веществ на обычном персональном компьютере за несколько минут.

Современная версия компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS реализована в 1998 г. Она включает в себя обучающую выборку, содержащую более 30 000 биологически активных веществ с известной биологической активностью, и охватывает более 400 фармакологических эффектов, механизмов действия, а также мутагенность, канцерогенность, тератогенность и эмбриотоксичность.

PASS является открытой системой. Пользователь может добавлять дополнительные вещества в имеющуюся обучающую выборку или создавать ее заново и проводить процедуру переобучения системы.

Проведенный нами биоскрининг по программе PASS по эфедриновым алкалоидам показал их большой биологический потенциал. Данные по биологической активности, показанные в таблице и рассчитанные методом PASS, позволяют более целенаправленно проводить дальнейшие биоиспытания по выявлению новых физиологически активных форм. Помимо известных видов активности по данным коэффициентов доверия и недоверия можно с достаточной долей вероятности предположить наличие ряда других видов биологической активности, приведенных в таблице.

Поскольку прогноз спектра биологической активности осуществляется на основе структурной формулы химического соединения, он может быть выполнен уже на этапе планирования синтеза. В итоге будут синтезированы лишь некоторые из теоретически возможных производных, в наибольшей степени удовлетворяющие критериям задачи.

На основании изложенного нами в настоящее время ведется целенаправленный поиск новых видов биологической активности на основе производ-

Данные компьютерного скрининга биологической активности эфедриновых алкалоидов по программе PASS

Данные биопргноза			Данные биопргноза		
Активность	Кэф. доверия	Кэф. недоверия	Активность	Кэф. доверия	Кэф. недоверия
Fibrinogen receptor antagonist	0,937	0,008	Oxidoreductase inhibitor	0,644	0,056
Cardiovascular analeptic	0,932	0,004	Beta 1 adrenoreceptor agonist	0,574	0,006
Vasodilator, peripheral	0,881	0,008	Narcotic	0,574	0,011
Psychosexual dysfunction treatment	0,860	0,010	Nucleotide metabolism regulator	0,600	0,042
Adenylate cyclase inhibitor	0,851	0,006	Adrenergic, ophthalmic	0,555	0,005
Anorexic	0,832	0,006	Convulsant	0,638	0,092
Antiobesity	0,786	0,006	Cardiotonic	0,547	0,024
Cardiodepressant	0,781	0,008	Urinary incontinence treatment	0,536	0,022
Tocolytic	0,735	0,006	Histamine H1 receptor antagonist	0,515	0,007
Lipid metabolism regulator	0,750	0,022	Antihypoxic	0,561	0,071
Vasodilator, cerebral	0,671	0,004	Antiviral (picornavirus)	0,533	0,063
Cardiotoxic	0,699	0,040	Membrane integrity antagonist	0,516	0,058
Vasodilator	0,676	0,018	Antidiarrheal	0,513	0,098
Beta 2 adrenoreceptor agonist	0,643	0,004	Fibrinolytic	0,524	0,142
Alpha 1 adrenoreceptor agonist	0,603	0,09	Tyrosine phosphatase inhibitor	0,517	0,137
			Membrane integrity agonist	0,522	0,152

ных промышленно выпускаемых алкалоидов. Работы в этом направлении очень важны, так как на данный период накоплен огромный банк синтезированных соединений, многие из которых, несомненно, обладают важной фармакологической активностью и требуют как можно скорейшего исследования.

Использование накопленного опыта по синтезу биологически активных соединений и программ прогнозирования намного ускорит задачу установления зависимости «структура – биологическая активность», что в конечном счете приведет к более быстрому внедрению лекарственных препаратов в медицинскую практику. В таблице приведен ряд биологической активности, предсказанной программой PASS для эфедриновых алкалоидов. Данные виды активности в настоящее время до конца не выявлены и открывают дорогу для целенаправленных биологических испытаний с дальнейшим внедрением в медицинскую практику.

Мы считаем, что начатая нами работа в данном направлении весьма перспективна, так как ни одно химическое соединение невозможно исследовать экспериментально на все известные виды активности [20], даже если принять во внимание возможности современного высокопроизводительного скрининга, поскольку он также осуществляется направленно по отношению к одной или нескольким биологическим мишеням действия будущих лекарств, рассматриваемых как перспективные в конкретный период времени. Единственная реальная возможность комплексного исследования биологической активности веществ – развитие новых технологий компьютерного прогнозирования и их применение к оценке вероятных видов активности химических соединений с последующим тестированием изучаемых веществ в соответствии с результатами прогноза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пороиков В.В., Филимонов Д.А. Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. М.: Иридиум-пресс, 2001. Т.1. С.123-129.
2. Anzali S., Barnickel G., Cezanne B., Krug M., Filimonov D., Poroikov V. Discriminating between drugs and nondrugs by Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) // J. Med. Chem. 2001. N4 (15). P. 2432-2437.
3. Poroikov V., Akimov D., Shabelnikova E., Filimonov D. Top 200 medicines: can new actions be discovered through

computer-aided prediction? SAR and QSAR // Environmental Research. 2001, N 12 V. (4). P. 327-344.

4. Орехов А.П. Химия алкалоидов. М., 1955. С. 672.
5. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия, М., 1976. Т.2. С. 577.
6. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. М., 1993. Т.1. С. 305-306.
7. Генри Т.А. Химия растительных алкалоидов, М., 1956. С. 669.
8. Горяев М.И., Сатдарова Э.И., Шабанова И.М. Изомеризация псевдоэфедрина в эфедрин // Труды Института химических наук АН КазССР. 1959. Т.IV. С.125-134.
9. А.с. № 468916. СССР. Способ получения N-замещенных производных эфедрина и его хлоридрата / Соколов Д.В., Исин Ж.И., Куриленко В. М., Хлиенко Ж.Н. // БИ. 1975. №16. С.65.
10. Барамысова Г.Т., Джиембаев Б.Ж., Пралиев К.Д. Новые препараты на основе природного l-эфедрина // Тез. докл. междунар. науч.-практ. конф.: «Перспективы разв., производства биопреп. для медицины и с/х». Степногорск, 1995. С.77.
11. Барамысова Г.Т., Джиембаев Б.Ж., Пралиев К.Д. Синтез N-арилсульфонилпроизводных l-эфедрина // Изв. НАН РК. Сер. хим. 1998. № 6. С. 80-86.
12. Журинов М.Ж., Газалиев А.М., Фазылов С.Д. Химия эфедриновых алкалоидов. Алма-Ата: Наука, 1990. С. 144.
13. Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Фазылов С.Д. Новые фосфорпроизводные эфедриновых алкалоидов. Алматы, 1992. С. 175.
14. Газалиев А.М., Фазылов С.Д., Журинов М.Ж., Балицкий С.Н. Выделение, анализ и синтез эфедрина и его производных // Химия природных соединений. 1989. № 3. С. 307-319.
15. Poroikov VV, Filimonov DA. How to acquire new biological activities in old compounds by computer prediction // Comput. Aided Mol Des. 2002. 16:819-824.
16. Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D., Poroikov V. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances // Bioinformatics. 2000. N 16. (8). P. 747-748.
17. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Borodina Yu.V., Lagunin A.A., Kos A. Robustness of biological activity spectra predicting by computer program PASS for non-congeneric sets of chemical compounds. J. Chem. Inform. Comput. Sci. 2000. V.40 (6). P. 1349-1355.
18. Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Пороиков В.В. Компьютерный поиск потенциальных антигипертензивных соединений комбинированного действия // Хим.-фарм. журн. 2001. Т. 35, №7. С. 28-34.
19. Poroikov V., Filimonov D. Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads. Rational Approaches to Drug Design / Eds. H.-D. Holtje, W.Sippl, Prous Science, Barcelona, 2001. P. 403-407.
20. Баренбойм Г.М., Маленков А.Г. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска. М.: Наука, 1986. 363 с.

#### Резюме

Эфедринді алкалоидтар және олардың туындыларының биологиялық белсенділіктері қарастырылып, олардың үлкен фармакологиялық потенциалы байқалды. Дәрілік түрлерін мақсатты бағытта іздеу барысында компьютерлік биоскрининг әдісін қолдану қажеттігі анықталды.